

重症眼表面疾患に対する深層層状角膜移植

榛村 重人¹⁾²⁾, 比嘉 明子³⁾, 大本 雅弘¹⁾, 島崎 潤¹⁾²⁾, 坪田 一男¹⁾²⁾¹⁾慶應義塾大学医学部眼科学教室, ²⁾東京歯科大学眼科学教室, ³⁾琉球大学医学部眼科学教室

要 約

目 的：実質混濁を伴う重症眼表面疾患における深層層状角膜移植(DLKP)の有用性について検討した。

対象と方法：症例は Stevens-Johnson 症候群(SJS)3 例 3 眼, 眼類天疱瘡(OCP)2 例 2 眼, 角膜熱傷 2 例 2 眼, 原因不明の輪部機能不全 2 例 2 眼, トラコーマ後 2 例 3 眼の, 計 11 例 12 眼。輪部機能不全による結膜侵入が著明な 6 眼に対して角膜輪部移植を先に(2 眼), または DLKP と同時に(4 眼)施行した。白内障を併発した 3 例 4 眼のうち 1 例 1 眼は DLKP と同時に水晶体囊外摘出術(ECCE)を施行し, 2 例 3 眼は二期的に超音波水晶体乳化吸引術を行った。

結 果：全例において DLKP が可能であった。SJS で輪部移植を行った 1 例 1 眼で拒絶反応がみられ, それを含む SJS の 2 例 2 眼はのちに角膜穿孔を来し, 全層角膜移植(PKP)を行った。その他に術後, 層間感染を

来し再 DLKP を施行した症例が 1 例 1 眼, 角膜潰瘍となった症例が 2 例 2 眼, 網膜静脈分枝閉塞症を発症した症例が 1 例 1 眼認められた。12 眼中 9 眼で視力改善を認め, そのうち 2 眼は結膜上皮化しているものの 0.1 の矯正視力が得られた。続発性緑内障は PKP を施行した SJS の 1 症例にみられるのみであった。

結 論：DLKP は視力予後, 合併症の点からみても有用な術式と考えられた。また, 症例によっては DLKP で実質混濁を除去するのみでも十分治療効果が得られる可能性があると考えられた。(日眼会誌 111 : 391—396, 2007)

キーワード：深層層状角膜移植, 幹細胞疲弊症, 輪部移植, 結膜上皮, 角膜上皮

Deep Lamellar Keratoplasty in Severe Ocular Surface Disease

Shigeto Shimmura¹⁾²⁾, Akiko Higa³⁾, Masahiro Omoto¹⁾, Jun Shimazaki¹⁾²⁾ and Kazuo Tsubota¹⁾²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine²⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Dental College³⁾Department of Ophthalmology, University of Ryukyus Faculty of Medicine

Abstract

Purpose : To demonstrate the efficacy and safety of deep lamellar keratoplasty (DLKP) in the treatment of corneal opacity in severe ocular surface disease.

Methods : A total of 12 eyes of 11 patients were analyzed in this retrospective case series. The original diseases were Stevens Johnson syndrome (SJS : 3 eyes), ocular cicatricial pemphigoid (OCP : 2 eyes), thermal burns (2 eyes), limbal deficiency due to unknown cause (2 eyes), and corneal scarring due to trachoma (3 eyes). Cases with total limbal deficiency (6 eyes) were also treated with secondary or simultaneous limbal transplantation. Cataract surgery was also performed in 4 eyes following DLKP.

Results : DLKP was successfully done in all cases. One case with SJS experienced an immunological

rejection against the limbal graft. Two eyes with SJS eventually developed ulcers that required therapeutic penetrating keratoplasty. Visual improvement was observed in 9 out of 12 eyes, of which 2 cases maintained a corrected visual acuity of 0.1 despite conjunctivalization of the ocular surface.

Conclusion : DLKP is an effective means to treat stromal opacity in patients with ocular surface disease.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 111 : 391—396, 2007)

Key words : Deep lamellar keratoplasty (DLKP), Limbal deficiency, Limbal transplantation, Conjunctival epithelium, Corneal epithelium.

別刷請求先：160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学眼科学教室 榛村 重人 E-mail : shige@sc.itc.keio.ac.jp (平成 18 年 7 月 25 日受付, 平成 18 年 10 月 20 日改訂受理)

Reprint requests to : Shigeto Shimmura, M.D. Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku, Tokyo 160-8582, Japan

(Received July 25, 2006 and accepted in revised form October 20, 2006)

I 緒 言

Stevens-Johnson 症候群(SJS)や眼類天疱瘡などの角結膜疾患は角膜移植の禁忌とされてきた。しかし、角膜上皮幹細胞が角膜輪部に存在することが明らかになり、自己¹⁾、あるいは同種輪部移植²⁾³⁾を施行することで幹細胞疲弊を来したこれらの症例を治療することが可能になった。最近では、*in vitro* で培養した角膜上皮シートを用いることで、より少ないドナー組織を用いた幹細胞移植も可能となった^{4)~7)}。幹細胞移植や重症ドライアイ、眼瞼異常の治療を含む一連の治療は、眼表面再建術(ocular surface reconstruction)という概念として定着した。しかし、実質混濁を伴う症例では光学的角膜移植も行わなければ視力の改善が期待できない。我々は以前、眼表面再建術と並行して全層角膜移植(PKP)を行った症例の経過について報告した⁸⁾。幹細胞移植が成功した症例でも、移植角膜に対する拒絶反応や二次的な緑内障といった合併症の頻度が約 30% の症例で認められたため、PKP の適応には慎重になる必要があると考えた。幹細胞疲弊を来した症例は血管侵入が認められるため、輪部移植などを施しても、全例 PKP のハイリスク症例であることは避けられない。

PKP の代わりとして光学的移植の治療法に、表層角膜移植も挙げられる。しかし、層間の混濁や血管侵入がみられるため、重症眼表面疾患の治療にはあまり適さない⁹⁾。一方で、深層層状角膜移植(DLKP)では層間混濁などは認められず、Descemet 膜までの深さであれば実質内血管侵入も予防できることが予想される。Yao ら¹⁰⁾は片眼性の角膜熱傷における自己輪部移植と DLKP の同時手術が有効であることを報告している。また、我々も randomized prospective study によって PKP と DLKP の術後症例を比較した結果、視力などに差はなく、むしろ高眼圧などの合併症は DLKP で少ないことを報告した¹¹⁾。これらのことから、重症眼表面疾患に伴う実質混濁に対して DLKP が有用である可能性について検証した。

II 対象と方法

対象は、平成 9 年 1 月から平成 15 年 12 月までに東京歯科大学眼科で、片眼性または両眼性に角膜上に結膜および新生血管侵入を伴う瘢痕性角結膜症を呈した症例に対して DLKP を施行した 11 例 12 眼。男性が 5 例 6 眼、女性が 6 例 6 眼であり、手術時年齢は 50.7 ± 23.9 (平均値 $\pm$ 標準偏差) 歳 (20~84 歳) であった。症例の内訳は、Stevens-Johnson 症候群(SJS)が 3 例 3 眼、眼類天疱瘡(OCP)が 2 例 2 眼、角膜熱傷が 2 例 2 眼、トラコーマ後が 2 例 3 眼と原因不明の輪部機能不全が 2 例 2 眼であった。手術までの罹病期間は 21.1 ± 19.3 (平均値 $\pm$ 標準偏差) 年 (1.5 年~58 年) と幅が広がった。術前平均矯

正視力は 0.01 (30 cm/手動弁~0.04) であり、全例が光学的移植を目的として球後麻酔下にて DLKP を施行した。羊膜および輪部移植の施行については東京歯科大学倫理委員会によって承認されており、全例から術前にインフォームドコンセントを得た後に治療を施した。羊膜は感染症陰性の定時帝王切開症例より、母親のインフォームドコンセントを得てから採取、保存をした。また、同種輪部移植および DLKP に用いた角膜はシアトル州、ノースウェスト・ライオンズ・アイバンクから入手した。

角膜全周にわたり輪部機能不全が認められた幹細胞疲弊例には、DLKP と同時に、あるいは先行して輪部移植を施行した。両眼症例に対しては同種輪部移植(keratolimbic allograft: KLAL)を、片眼性の症例には自己輪部移植(conjunctival limbal autograft: CLAU)を施行した。なお、術式名については Holland らの報告¹²⁾に準じた。結膜瘢痕化を認めた症例には、羊膜移植およびマイトマシン C 塗布 (0.04% を 5 分間) を併用し、遷延性上皮欠損が予想される重症例には術後にも羊膜カバーを施行した。また、白内障を合併した症例には、DLKP と同時、あるいは二期的に白内障手術を行った。症例の内訳と、術式については表 1 にまとめた。術後は全例ベタメタゾン点眼、抗菌剤点眼を行い、KLAL 例には副腎皮質ステロイド薬 (ベタメタゾン 8 mg より、2 週間かけて漸減) とシクロスポリン (維持量としてトラフ 50~100 ng/ml を最低半年) の全身投与を行った。術中、術後合併症の有無、術後内皮細胞数、視力、最終診察時の眼表面上皮の phenotype、および涙液機能と術後成績への影響について検討した。上皮の phenotype 判定にはインプレッションサイトロジーと臨床所見を用いた。涙液機能評価には Schirmer 法の他、より涙液動態を反映する tear function index (TFI) を用いた。TFI は、Schirmer 値を tear clearance (TCR) で除した値であり、フルオレセイン染色液を滴下した状態の Schirmer 紙が染まる程度を比色法で測定する方法である¹³⁾。

III 結 果

全例に対して DLKP を施行することが可能であり、術後観察期間は 26.4 ± 17.0 (平均値 $\pm$ 標準偏差) か月 (7 か月~67 か月) であった。術中に Descemet 膜穿孔を 2 眼に起こしたが、いずれも術終了時に前房に空気注入することで二重前房を予防できた。一方で、明らかな穿孔を認めなかったものの、術後に二重前房を生じた例も 2 眼みられた。いずれも 5 日以内に自然寛解した。術後合併症として、遷延性上皮欠損が 4 眼にみられ、2 眼は角膜穿孔を来したために治療的 PKP を要した。術後感染症が 3 眼みられ (メチシリン耐性ブドウ球菌 1 眼、原因菌不明 2 眼)、1 眼は DLKP の再手術を行った。その他 2 例は抗菌剤の頻回点眼と点滴にて治癒した。KLAL 移

表 1 症例内訳と術式、術後経過

症例	診断	術式	DLKP 以前の手術	二期的手術	術中・術後合併症	観察期間 months	術前 矯正視力	最終 矯正視力	最終眼表面 phenotype
1	SJS	L)DLKP+AMc		PEA+IOL	術中 Descemet 膜穿孔(+), 角膜潰瘍	42	0.03	0.02	角膜
2	SJS	L)DLKP			拒絶反応, PED, 高眼圧	37	0.01	0.07	PED
3	SJS	R)DLKP+KLAL			PED	38	0.01	0.01	角膜
4	OCP	L)DLKP+KLAL +AMc	KLAL+AMs +AMc	PEA+IOL	PED, 細菌性角膜潰瘍	27	HM	HM	角膜
5	OCP	R)DLKP+ECCE			術中 Descemet 膜穿孔(+)	20	0.01	0.1	結膜
6	burn	L)DLKP+KLAL				67	HM	0.2	角膜
7	burn	L)DLKP+CLAU	AMc			7	0.01	1.0	角膜
8	LCD	R)DLKP	CLAU+AMs +AMc		二重前房, 層間感染	19	HM	0.9	角膜
9	LCD	R)DLKP		PEA+IOL	二重前房, PED, 細菌性角 膜潰瘍	12	0.04	0.1	角膜
10 R	トラコーマ	R)DLKP		PEA+IOL		18	0.02	0.4	結膜
10 L	トラコーマ	L)DLKP		PEA+IOL	BRVO	13	0.02	0.05	結膜
11	トラコーマ	L)DLKP		PEA+IOL		16	0.01	0.1	角膜

SJS: Stevens-Johnson 症候群, OCP: 眼類天疱瘡, burn: 化学傷・熱傷, LCD: 原因不明の輪部機能不全, DLKP: 深層層状角膜移植, AMc: 羊膜移植(カバー), ECCE: 水晶体囊外摘出術, KLAL: 同種ドナー輪部移植, CLAU: 自己輪部移植, PEA+IOL: 超音波乳化吸引術+眼内レンズ挿入術, PED: 遷延性上皮欠損, BRVO: 網膜静脈分岐閉塞症, HM: 手動弁

表 2 術前涙液機能と遷延性上皮欠損の発症

	PED(+) n=4	PED(-) n=6	p 値
シルマー(mm)	3.75±1.79	23.0±12.83	0.019
TCR	5.5±2.6	38.6±44.82	0.135
TFI	25±19.26	1237.3±1630.0	0.033

PED: 遷延性上皮欠損, TCR: 涙液クリアランス, TFI: tear function index

表 3 術前涙液機能と術後眼表面上皮

	角膜上皮 n=7	結膜上皮/PED n=3	p 値
シルマー(mm)	19.29±14.73	6±0	0.70
TCR	44.0±32.29	4.98±9.33	0.90
TFI	1576.0±1050.86	56.0±29.93	0.36

PED: 遷延性上皮欠損, TCR: 涙液クリアランス, TFI: tear function index

植片の拒絶反応が 1 眼, 続発緑内障が 1 眼にみられた。緑内障と判断した症例は, 降圧剤の点眼にてコントロールが可能であった。移植角膜の実質に対する拒絶反応はみられなかった。全症例の術後経過を表 1 にまとめた。

術後平均最終矯正視力は 0.25(30 cm/手動弁~1.0)であり, 2 段階以上の視力改善が 9 眼に認められた。視力の悪化を来した症例はなく, 視力が不変であった 3 例のうち, 眼底に網膜静脈分岐閉塞症(BRVO)が 1 例にみられた。術後に角膜内皮細胞密度が計測できたのは 7 例 8 眼であり, 平均値±標準偏差が 2,116±780(1,015~3,257)/mm²であった。最終診察時の表現型(phenotype)は, 角膜上皮が 8 眼, 結膜上皮が 3 眼, 遷延性上皮欠損が 1 眼であった。

術前涙液機能と術後合併症の関連を表 2 に示したが, 術後遷延性上皮欠損(PED)を発症した 4 眼ではシルマー値と tear function index が PED を生じなかった 6 眼と比較して有意に小さかった。一方で, 術前涙液機能と術後の眼表面上皮の phenotype については関連がみられなかった(表 3)。

今回の報告で最も予後が良好であったのは, 片眼性の

涙液機能低下を認めない角膜熱傷で当科紹介となった 28 歳男性だった(症例 7)。ゴミ焼却炉にて勤務中に左眼を受傷, 近医にて保存的に治療されるものの遷延性上皮欠損と炎症が改善しないために紹介となった。初診時には角膜の結膜上皮化と, 潰瘍を合併した PED を広範囲に認めたため, 穿孔防止を目的に一時的な結膜被覆を施行した。PED に対して羊膜カバーを繰り返し施行し, 2 か月で結膜上皮化が得られた(図 1 A)。角膜実質混濁が強く, 視力回復を目的に受傷 19 か月後に DLKP, CLAU, マイトマイシン C 塗布と羊膜移植を行った。術後は速やかに角膜上皮化が得られ, PED などの合併症も認められず, 術後 1 年の段階で矯正視力は 1.0 で維持されていた(図 1 B)。その他の代表的な症例写真も図 1 に示す。

IV 考 按

重症眼表面疾患に対して DLKP を施行した 12 眼のうち, 75% で二段階以上の矯正視力改善がみられ, 有効な術式であると思われた。DLKP は患者の内皮を温存する術式であり, 内皮機能に問題がないことが前提とな

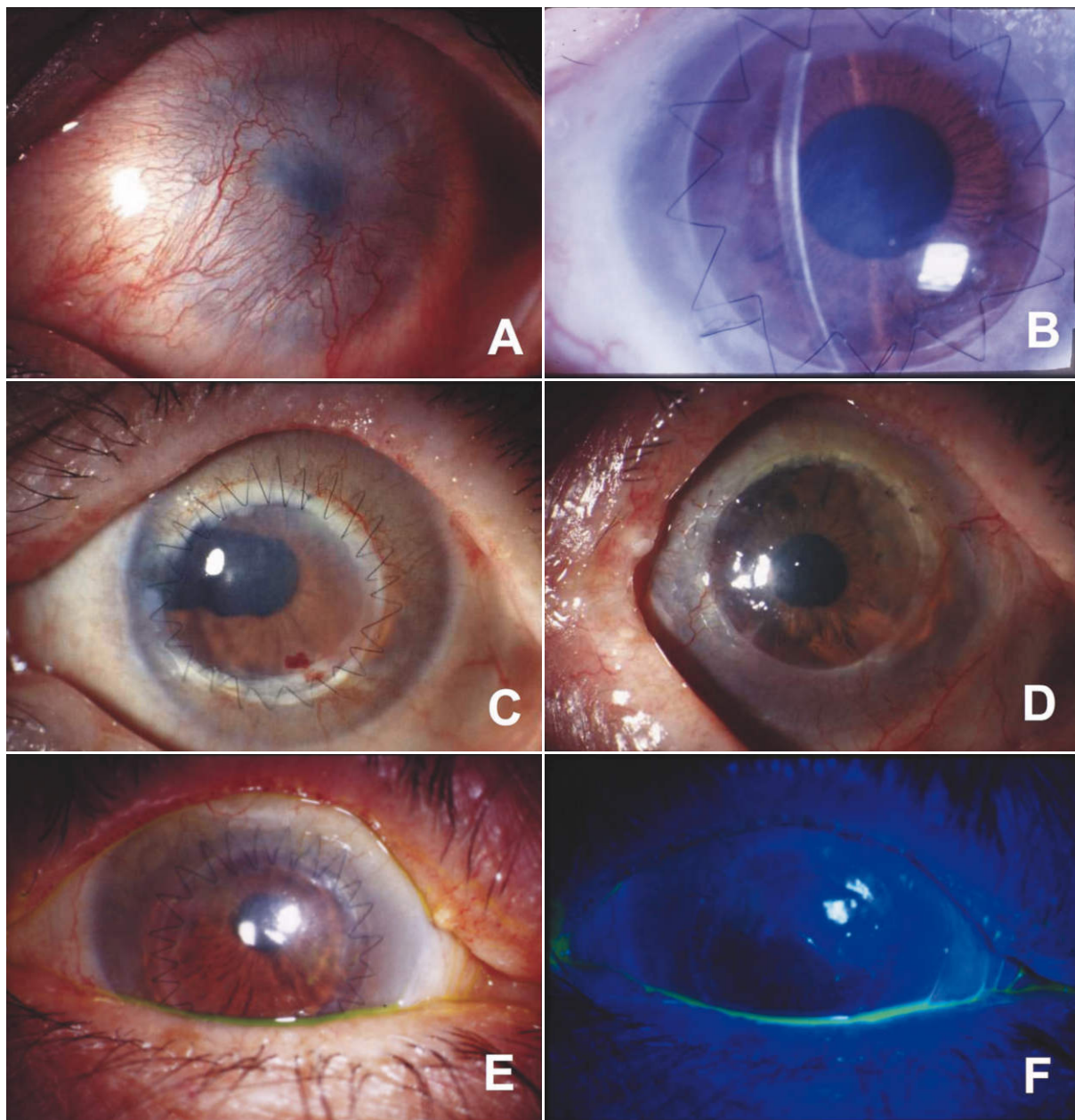


図 1 代表的症例。

症例 7 の術前 (A) および術後 1 年経過時細隙灯顕微鏡写真 (B)。C: 症例 11 (トラコーマ後) の深層層状角膜移植術後 8 か月。D: 症例 5 (眼類天疱瘡: 深層層状角膜移植 + 水晶体囊外摘出術後) 術後 2 年の所見で、結膜上皮化していたが矯正視力 0.1 は維持されていた。E, F: 症例 10 の右眼術後 1 年所見。フルオレセイン染色で結膜上皮化が鼻上側に確認できるが、血管侵入はなく、角膜の透明性も維持できている。

る。今回は、術前評価で角膜内皮密度を測定することは不可能であったが、臨床的に水疱性角膜症を合併した症例はなかった。また、術後に内皮細胞が観察可能であった症例でも、平均で $2,000 \text{ cell/mm}^2$ 以上の内皮密度が認められた。このことから、眼表面疾患では内皮機能が温存されている症例が多いことが予想される。また、PKP に比べて DLKP の利点が多いことから、水疱性角膜症が臨床的に明らかでなければ DLKP を選択しても問題ないと考えられた。しかし、DLKP 術中に Descemet 膜穿孔を来すことはしばしばあり¹⁴⁾、今回も 2 例で

経験した。しかし、多くの場合では空気置換や Descemet 膜の縫合で対処が可能であるため、DLKP に慣れた術者であればこれらの難治症例にも十分に対応できると思われた。

DLKP の最大の利点は、内皮型拒絶反応を発症しない点にある¹⁵⁾。また、副腎皮質ステロイド点眼の使用が少なく済むため、同種輪部移植同時施行例は別として、ステロイド緑内障の頻度も少ないことが予想される。今回の症例では、続発緑内障を認めたのが 1 例のみであり、以前我々が報告した PKP を同時に行った報告

よりは頻度的に少なかった⁸⁾。一方で、最も多い術後合併症は遷延性上皮欠損 (PED) であり、今回も全体の 1/3 にあたる 4 眼で発症した。さらに、角膜融解や感染に至った症例もあり、全例において DLKP が安全に施行できるとは限らないことが示唆された。しかし、PED は輪部機能不全による上皮化の問題であり、DLKP の術式が禁忌であったわけではない。今回も、PED を発症した症例が術前より重度なドライアイである頻度が有意に高いことが判明し、我々が以前 SJS の治療に涙液機能が左右することを報告したことを裏付けた¹⁶⁾。

角膜輪部機能が一部残存していた症例も含まれていたため、今回の case series では眼表面上皮の phenotype が角膜上皮であった症例が 8 例と、比較的多かった。結膜上皮化したのが 3 眼みられたが、そのうちの 2 眼では 0.1 以上の矯正視力が得られた。これは、DLKP ドナー上の上皮が結膜であるにもかかわらず、血管侵入が軽度であり、かつ治療用コンタクトレンズが装用できれば幹細胞移植を施行しなくて済む可能性が示唆された。また、Shimazaki ら¹⁷⁾はドナー組織の由来が幹細胞移植の成績を左右することを報告し、自己輪部組織を用いた群が最も成績が良いことが知られている。今回も自己輪部移植を行った症例 7 が最も術後成績が良好であり、輪部機能が完全に疲弊されていたにもかかわらず、術後 2 年以上にわたって角膜上皮を維持できている。本症例では PKP でも視力改善が得られた可能性は高いが、内皮型拒絶反応を契機に内皮機能不全に陥った可能性も否定できない。PKP に対するハイリスクとなるこれらの症例では、DLKP の利点は大きいといえる。

重症眼表面疾患は、まだ難治症例であることは間違いない。しかし、涙液機能などの評価をもとに、手術適応を慎重に選べば多くの症例で視力の改善が望める。培養上皮シートなど、上皮の治療法は進歩しているものの、実質混濁に対してはまだドナー角膜移植に依存せざるを得ない。その中で、角膜内皮機能の評価が困難な症例でも、DLKP を第一選択とする意義は大きい。前房の空気置換法¹⁸⁾や、粘弾性物質を用いることで¹⁴⁾¹⁸⁾、DLKP も以前よりは安全にかつ迅速にできるようになった。今後はさらに難治例に対しても、DLKP の適応が広がることが予想される。

文 献

- 1) Kenyon KR, Tseng SC : Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology* 96 : 709—722 ; discussion 722—723, 1989.
- 2) Tsai RJ, Tseng SC : Human allograft limbal transplantation for corneal surface reconstruction. *Cornea* 13 : 389—400, 1994.
- 3) Tsubota K, Toda I, Saito H, Shinozaki N, Shimazaki J : Reconstruction of the corneal epithelium by limbal allograft transplantation for

- severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 102 : 1486—1496, 1995.
- 4) Pellegrini G, Traverso CE, Franzi AT, Zingirian M, Cancedda R, De Luca M : Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet* 349 : 990—993, 1997.
- 5) Koizumi N, Inatomi T, Quantock AJ, Fullwood NJ, Dota A, Kinoshita S : Amniotic membrane as a substrate for cultivating limbal corneal epithelial cells for autologous transplantation in rabbits. *Cornea* 19 : 65—71, 2000.
- 6) Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, Sotozono C, Kinoshita S : Cultivated corneal epithelial transplantation for ocular surface reconstruction in acute phase of Stevens-Johnson syndrome. *Arch Ophthalmol* 119 : 298—300, 2001.
- 7) Shimazaki J, Aiba M, Goto E, Kato N, Shimmura S, Tsubota K : Transplantation of human limbal epithelium cultivated on amniotic membrane for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 109 : 1285—1290, 2002.
- 8) Tsubota K, Satake Y, Kaido M, Shinozaki N, Shimmura S, Bissen-Miyajima H, et al : Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 340 : 1697—1703, 1999.
- 9) Shimmura S, Ando M, Shimazaki J, Tsubota K : Complications with one-piece lamellar keratolimbal grafts for simultaneous limbal and corneal pathologies. *Cornea* 19 : 439—442, 2000.
- 10) Yao YF, Zhang B, Zhou P, Jiang JK : Autologous limbal grafting combined with deep lamellar keratoplasty in unilateral eye with severe chemical or thermal burn at late stage. *Ophthalmology* 109 : 2011—2017, 2002.
- 11) Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M, Tsubota K : Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 134 : 159—165, 2002.
- 12) Holland EJ, Schwartz GS : The evolution of epithelial transplantation for severe ocular surface disease and a proposed classification system. *Cornea* 15 : 549—556, 1996.
- 13) Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K : Tear function index. A new measure of dry eye. *Arch Ophthalmol* 113 : 84—88, 1995.
- 14) Shimmura S, Shimazaki J, Omoto M, Teruya A, Ishioka M, Tsubota K : Deep lamellar keratoplasty (DLKP) in keratoconus patients using viscoadaptive viscoelastics. *Cornea* 24 : 178—181, 2005.
- 15) Sugita J, Kondo J : Deep lamellar keratoplasty with complete removal of pathological stroma for vision improvement. *Br J Ophthalmol* 81 : 184—188, 1997.
- 16) Shimazaki S, Shimmura S, Fujishima H, Tsu-

- bota K** : Association of preoperative tear function with surgical outcome in severe Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 107 : 1518—1523, 2000.
- 17) **Shimazaki J, Shimmura S, Tsubota K** : Donor source affects the outcome of ocular surface reconstruction in chemical or thermal burns of the cornea. *Ophthalmology* 111 : 38—44, 2004.
- 18) **Melles GR, Lander F, Rietveld FJ, Remeijer L, Beekhuis WH, Binder PS** : A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 83 : 327—333, 1999.
-